

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 03/013686 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: B01D 21/26,
B04B 5/04

51368 Leverkusen (DE). BAYER CORPORATION
[US/US]; 100 Bayer Road, Pittsburgh, PA 15205 (US).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08444

(72) Erfinder; und

(22) Internationales Anmeldedatum:
30. Juli 2002 (30.07.2002)

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHOLZ, Jür-
gen [DE/DE]; Am Junkernkamp 1f, 51375 Leverkusen
(DE). LONGERICH, Markus [DE/DE]; Berrenrather-
str. 351, 50937 Köln (DE). HIMMEN, Ernst-Ulrich
[DE/DE]; Hauptstr. 61, 51519 Odenthal (DE). ESSER,
Ulrich [DE/DE]; Raiffeisenstr. 43, 51515 Kürten (DE).
SHARMA, Rajesh [IN/US]; 109 Montibello Drive,
Cary, NC 27513 (US). PATWARDHAN, Aushuman,
V. [IN/US]; 114 Hidden Oaks Drive, Apt. 1C, Cary, NC
27513 (US).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 39 466.7 10. August 2001 (10.08.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];

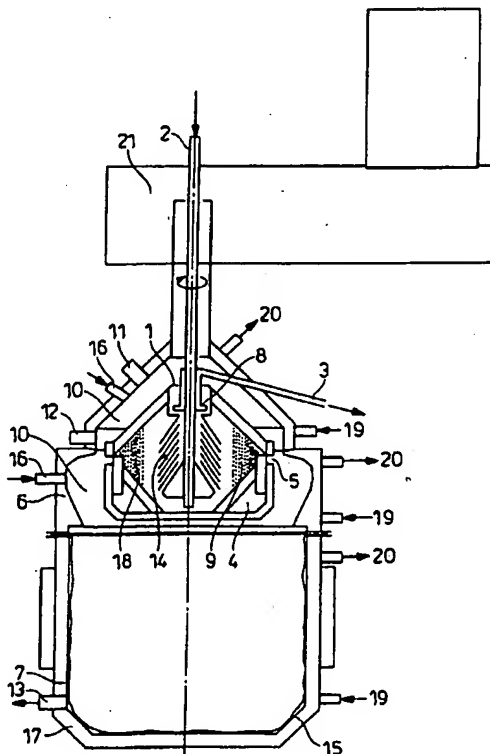
[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR THE SEPARATION OF BLOOD PLASMA PARTICLES FROM A BLOOD PLASMA SUSPENSION

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR ABTRENNUNG VON BLUTPLASMAPARTIKELN AUS EINER BLUTPLASMASUS-
PENSION

(57) Abstract: A method for the separation of blood plasma par-
ticles from the fluid phase of a blood plasma suspension, such as
typically obtained in the fractionation of human blood plasma, is
disclosed, using a self-discharging centrifuge.

(57) Zusammenfassung: Es wird ein Verfahren zur Abtrennung
von Blutplasmapartikeln von der flüssigen Phase einer Blutplas-
masuspension, wie sie typischerweise in der Fraktionierung von
Human-Blutplasma vorkommt beschrieben unter Verwendung
einer selbstaustragenden Zentrifuge.



WO 03/013686 A1



(74) **Gemeinsamer Vertreter:** BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) **Bestimmungsstaaten (national):** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,

AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

**Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln aus einer
Blutplasmasuspension**

5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln von der flüssigen Phase einer Blutplasmasuspension, wie sie typischerweise in der Fraktionierung von Human-Blutplasma vorkommt.

10 Nach derzeitigem Stand der Technik werden Blutplasmasuspensionen durch vertikale Vollmantelzentrifugen, Kammerseparatoren oder über Filtrationsverfahren separiert.

Die Filtration von Blutplasma wird über Filterpressen oder vertikal angeordneten Druckdrehfiltern durchgeführt. Die damit erzielbare Durchsatzleistung ist relativ hoch. Hierbei muss der Suspension allerdings in den meisten Fällen ein Filterhilfsmittel, ein poröses, feinkörniges Material, welches die Durchlässigkeit des
15 sich im Filter bildenden Filterkuchens erhöht, zugesetzt werden. Dies hat einen bedeutenden Einfluss auf den Prozess zur Weiterverarbeitung zum Endprodukt.

Bei der Anwendung von Filtern zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln ist aber vor
20 allem die aufwendige manuelle Handarbeit problematisch, die zum Entleeren des Filters sowie zur Reinigung erforderlich ist und die damit verbundene Kontaminationsgefahr für das Bedienpersonal sowie das Produkt gleichermaßen. Weiterer Nachteil dieses Verfahrens ist, dass die nach dem Stand der Technik verwendeten Filter nicht kühlbar sind und der Prozess daher bei vergleichsweise geringen Um-
25 gebungstemperaturen durchgeführt werden muss. Dies hat hohe Raumkonditionierungskosten zur Folge.

Alternativ ist die Abtrennung von Blutplasmapartikeln in Kammerseparatoren bekannt. Kammerseparatoren zeichnen sich durch eine auf einer stehenden Spindel
30 gelagerten Trommel ohne automatischen Austrag des abgetrennten Feststoffs aus, die von oben über eine stehende Leitung befüllt wird und zur Verbesserung der

Klärwirkung meist in mehrere Kammern unterteilt ist. Diese Zentrifugen sind über das Gehäuse kühlbar. Die Durchsatzleistung ist relativ hoch. Die Anwendung von Kammerseparatoren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln hat allerdings ebenfalls den Nachteil, dass die Trommel und andere produktberührte Bauteile von Hand
5 ausgeräumt und gereinigt werden müssen und damit eine hohe Kontaminationsgefahr für das Bedienungspersonal und das Produkt besteht. Auch ist bei diesem Maschinentyp keine Ausführung bekannt, bei der die Antriebseinheit räumlich von der Verfahrenseinheit getrennt ist, was hinsichtlich der steigenden Hygieneanforderungen wünschenswert ist.

10

Ein mehr automatisiertes Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln ist mit dem Einsatz einer vertikalen Vollmantelzentrifuge mit Schabereinrichtung möglich. Es ist bekannt, dass sich mit diesem Zentrifugentyp ein automatischer Feststoff-
15 austrag und eine automatisierte Reinigung der Trommel und der produktberührten Teile realisieren lässt. Zentrifugen dieses Typs erreichen ihre Trennleistung vor allem durch sehr hohe Trommeldrehzahlen. Trotzdem ist die Trennleistung wegen der konstruktiv bedingt begrenzten Oberfläche, auf der sich die Blutplasmapartikeln absetzen, limitiert. Die bei Zentrifugen diesen Typs entstehenden hohen Umfangsgeschwindigkeiten erfordern eine relativ hohe Kühlleistung, um die Trommel und
20 das in der Trommel befindliche Produkt im gewünschten Temperaturbereich zu halten. Daher wird vielfach der die Trommel umgebende Raum unter Vakuum gesetzt, um damit die Luftreibungswärme zu reduzieren. Der Austrag des Feststoffs geschieht über ein Schabersystem, welches den abgeschiedenen Feststoff automatisch aus der Trommel ausschabt. Der Feststoff fällt dann in einen unterhalb der
25 Trommel angeordneten Behälter. Wegen der relativ aufwendigen Bauweise ist der Einsatz von vertikalen Vollmantelzentrifugen mit Schabersystem zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln relativ teuer und Montagearbeiten sind häufig aufwendig.

30

Die Erfindung zielt gegenüber den bekannten Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln darauf ab, die wesentlichen Vorteile der genannten manuellen Verfahren, d. h. der Anwendung eines Kammerseparators oder der Filtration, mit den

wesentlichen Vorteilen des automatisierten Verfahrens, d.h. ähnlich der Anwendung einer vertikalen Vollmantelzentrifuge, zu schaffen. Aufgabe der Erfindung ist daher ein kostengünstiges und einfaches, dabei aber ebenfalls vollautomatisiertes Zentrifugierverfahren mit hoher maschinenbezogener Durchsatzleistung zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln aus einer Suspension bereitzustellen, welches aber mit einer Trommelkühlung ohne Vakuum im Drehraum der Trommel auskommt und insbesondere zur Erfüllung der hohen Hygienestandards eine Trennung von Verfahrens- und Antriebsraum aufweist. Konstruktionsbedingt sollen Montagearbeiten an dazu verwendeten Maschinen vergleichsweise einfach durchzuführen sein.

Erfindungsgemäß wird dieses Ziel erreicht durch den Einsatz einer automatisierten Zentrifuge mit Tellereinbauten zur Vergrößerung der trennaktiven Fläche zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln aus einer Blutplasmasuspension mit den Merkmalen des Anspruches 1.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln aus einer Blutplasmasuspension in einer selbstaustragenden Zentrifuge, wenigstens aufweisend ein gegebenenfalls kühlbares Gehäuse, eine Zuleitung für die Suspension, eine Ableitung für die geklärte Flüssigkeit, eine Trommel, die insbesondere hängend angeordnet mit einem obenliegenden Antriebsteil verbunden ist, und gegebenenfalls mit zwei oder mehr Austragsschlitzten und axial gestapelten Tellereinbauten versehen ist, und einen gegebenenfalls kühlbar ausgeführten Auffangbehälter, wobei das Verfahren wenigstens besteht aus den Verfahrensschritten

(I) Abtrennung der festen Blutplasmapartikeln von der flüssigen Phase durch Zentrifugieren und Abführen der flüssigen Phase,

II) Absaugen der nach dem Abtrennen der Blutplasmapartikeln in der Trommel noch vorhandenen Flüssigkeit, insbesondere durch die Zulaufleitung, wobei die Trommel bevorzugt wenigstens kurzzeitig, insbesondere für mindestens 5 sec, besonders bevorzugt mindestens 10 sec. zum Stillstand gebracht wird,

(III) Austrag des Sediments aus festen Blutplasma-
partikeln aus der Trommel durch Zentrifugalkraft und Öffnen der Trommel in einen insbesondere unterhalb der Trommel befindlichen Auffangbehälter.

5

Bevorzugt ist ein Verfahren, dadurch gekennzeichnet, dass die Trommel vor dem Verfahrensschritt I) temperiert wird, insbesondere auf eine Temperatur von $\pm 5^{\circ}\text{C}$ im Verhältnis zur Temperatur der einlaufenden Blutplasmasuspension gebracht wird. Die Temperierung der Trommel vor dem Verfahrensschritt I) erfolgt besonders
10 bevorzugt bei rotierender Trommel, ganz besonders bevorzugt bei einer Trommeldrehzahl im Bereich von 20 % bis 70 % der Trommeldrehzahl zum Zentrifugieren im Verfahrensschritt I).

Dabei kann die Trommeldrehzahl über den gesamten Zeitraum der Vorkühlung
15 konstant sein oder in zwei oder mehreren Stufen oder kontinuierlich gesteigert werden.

Die Vortemperierung der Trommel vor dem Verfahrensschritt I) erfolgt insbesondere durch Einspeisung einer Vorkühlflüssigkeit über die Zulaufleitung, bevorzugt mit
20 einer Temperatur im Bereich von $\pm 5^{\circ}\text{C}$ relativ zur Zulauftemperatur der Blutplasmasuspension.

Besonders vorteilhaft ist ein ausgewähltes Verfahren, bei dem nach der Vortemperierung der Trommel vor dem Verfahrensschritt I) die Vorkühlflüssigkeit
25 über die Zulaufleitung aus der Trommel abgesaugt wird.

Während der Absaugung kann durch einen oder mehrere Zwischenschleuderschritte die zwischen den Tellereinbauten befindliche Kapillarflüssigkeit ausgeschleudert werden, wobei die Absaugung während der Trommelrotation ganz, teilweise oder
30 überhaupt nicht unterbrochen werden kann.

Eine weitere bevorzugte Variante des Verfahrens besteht darin, dass während des Verfahrensschrittes I) die in der Trommel separierte flüssige Phase durch eine oberhalb der Tellereinbauten positionierte Pumpvorrichtung aufgenommen und über eine Ableitung abgeführt wird.

5

Zur Begrenzung der Temperatur der abgeführten geklärten Flüssigkeit relativ zur Temperatur der zulaufenden Suspension kann der Ablauf der Klarflüssigkeit drucklos oder bei einem auf die Rohrleitungsdruckverluste beschränkten Druck erfolgen.

10 Besonders bevorzugt wird zwischen den Verfahrensschritten I) und II) in einer zusätzlichen Schleuderphase bei abgeschalteter Suspensionszufuhr das Blutplasma-sediment bei einer Trommeldrehzahl von 80 % bis 130 % der Separationsdrehzahl im Schritt I) weiter verdichtet.

15 Im Verfahrensschritt II) erfolgt besonders bevorzugt die Absaugung der Restflüssigkeit mit einem oder mehreren Zwischenschleuderschritten.

Das Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln aus einer Blutplasma-suspension wird vorzugsweise so ausgeführt, dass im Verfahrensschritt III) das Blut-plasmasediment durch Öffnen der Austragsschlitze der Trommel, bei einer Trommel-drehzahl von 30 % bis 130 % der Separationsdrehzahl in Schritt I), bevorzugt bei Separationsdrehzahl, ausgetragen wird.

25 In einer weiteren bevorzugten Abwandlung des Verfahrens wird das aus der Trommel ausgetragene Blutplasmasediment in einem in den Auffangbehälter eingelegten, flexiblen Beutel gesammelt, der insbesondere durch ein zwischen dem Beutel und der Innenwand des Auffangbehälters durch einen Vakuumanschluss erzeugtes Vakuum an der Innenwand des Auffangbehälters gehalten wird, gesammelt.

30

Hierbei kann der Beutel auch während genannten Verfahrensschritte I) bis III) und während der optional genannten vor- und zwischengeschalteten Schritte bis zu einem geeigneten Füllgrad im Auffangbehälter verbleiben.

- 5 In einer weiteren bevorzugten Ausführung des Verfahrens werden nach Verfahrensschritt III) unmittelbar die Verfahrensschritte I) bis III) solange wiederholt bis der Auffangbehälter mit Blutplasmasediment bis zu einem vorbestimmten Grad gefüllt ist und das Sediment zur Weiterverarbeitung abgetrennt wird.
- 10 Während einem oder mehreren der Verfahrensschritte I) bis III) sowie einem oder mehreren der zwischengeschalteten Schritte wird unabhängig voneinander besonders bevorzugt die Trommel sowie das ausgetragene Blutplasmasediment durch Mantelkühlung der diese umgebenden Teile der Zentrifuge, insbesondere des Gehäuses und/oder des Auffangbehälters mittels eines flüssigen Kühlmediums im Temperatur-
- 15 bereich von + 2 °C bis - 50 °C kühlt.

- Eine besonders ausgewählte Variante des Verfahrens ist dadurch gekennzeichnet, dass während des gesamten Verfahrens oder während ausgewählter Teilschritte die Trommel und das Sediment durch die Einspeisung von Flüssigstickstoff, insbe-
- 20 sondere durch einen oder mehrere am Gehäuse, am Umlenkring oder am Auffangbehälter angebrachten Anschlüsse in den die Trommel umgebenden Raum gekühlt wird und der gasförmige Stickstoff über einen, bevorzugt im Gehäuse positionierten Abgasstutzen abgeführt wird. Besonders bevorzugt wird die Kühlung der Trommel und des Sedimentes wenigstens vor Entnahme des Sediments durchgeführt.
- 25 Vorzugsweise wird in den oberen und unteren Bereich des die Trommel umgebenden Raums, gleichzeitig flüssiger Stickstoff eingeleitet.

- In einer bevorzugten Variante des Verfahrens wird zur Prozesskontrolle während des Verfahrens an einer oder mehreren Stellen die Oberflächentemperatur der Trommel,
- 30 insbesondere durch ein vorzugsweise am Gehäuse angebrachtes, berührungslos messendes Temperaturmessgerät kontrolliert.

Zentrifugen mit Tellereinbauten sind typischer Weise ausgerüstet mit einem zentralen Zulauf für die Suspension und in der Trommel befindlichen konischen Tellern, welche durch die vorhandene Fliehkraft und die kurzen Sedimentationswege sowie die große trennaktive Fläche als Abscheider für feine Partikeln dienen. Die abgeschiedenen Partikeln gleiten entlang der Teller in den die Teller umgebenden Feststoffsammelraum zum größten Durchmesser der Trommel hin. Die geklärte Flüssigkeit wird an der Innenseite der Teller mittels eines als Pumpenlaufrad ausgebildeten sogen. Greifers unter Druck oder nahezu drucklos abgeführt. Es sind Zentrifugen mit Tellereinbauten mit stehender oder hängender Trommel bekannt. Eine grundsätzlich geeignete Zentrifuge, die an das vorliegende Verfahren angepasst werden kann, ist aus DE 198 46 535 A1 bekannt.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Abtrennung von Blutplasmapartikeln zeichnet sich z.B. gegenüber der Anwendung einer vertikalen Vollmantelzentrifuge vor allem dadurch aus, dass die maschinenbezogene Durchsatzleistung bei vergleichsweise geringer Drehzahl höher ist und dadurch ein kostengünstigeres Verfahren realisiert werden kann. Weiterhin verursachen vorzugsweise eingesetzte Zentrifugen mit Tellereinbauten durch die einfache Bauweise vergleichsweise niedrige Investitionskosten und sind konstruktionsbedingt einfacher bezüglich Montage und Wartung. Durch die relativ zur vertikalen Vollmantelzentrifuge geringeren Drehzahlen ist die entstehende Luftreibungswärme bei einer Zentrifuge mit Tellereinbauten relativ gering. Ein Betreiben der Zentrifuge im Vakuum zur Einhaltung der für Blutplasmaprodukte nötigen geringen Temperaturen ist daher nicht erforderlich. Die Kühlung der Trommel und des Produktes kann daher lediglich, insbesondere durch eine Mantelkühlung der die Trommel umgebenden Bauteile erfolgen oder kann bedarfsweise durch die Eindüsung von Flüssigstickstoff in den die Trommel umgebenden Raum unterstützt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich gegenüber den Verfahren, die Blutplasmapartikeln mit Hilfe von Kammerseparatoren oder durch Filtration abtrennen,

vor allem durch einen deutlich höheren Automatisierungsgrad aus. Auch die Reinigung der Trommel und der produktberührten Teile ist, im Gegensatz zu Kammerseparator- und Filtrationsverfahren, mit einer Zentrifuge mit Tellereinbauten automatisiert durchführbar. Das Risiko einer Kontamination des Bedienpersonals mit

5 Produkt oder des Produkts mit Verschmutzungen ist daher bei dem erfindungsgemäßen Verfahren geringer. Hierdurch wird den gestiegenen und in Zukunft möglicherweise weiter steigenden Hygieneanforderungen Rechnung getragen.

Das erfindungsgemäße Verfahren kombiniert also die wesentlichen Vorteile von

10 Verfahren mit vertikalen Vollmantelzentrifugen, wie der automatische Produktaus-
trag und die automatische Reinigung mit den Vorteilen der mit Kammerseparatoren
oder Filtern arbeitenden Verfahren, wie hohe Durchsatzleistungen, einfache Bauteile
und kostengünstiger Betrieb.

15 Nachfolgend wird das erfundene Verfahren unter Bezugnahme auf die Figur 1 beispielhaft näher beschrieben. Die Figur 1 zeigt eine für das erfindungsgemäße Verfahren eingesetzte Zentrifuge in teilgeschnittener Darstellung.

Beispiel

- Das Verfahren teilt sich im Wesentlichen in drei Verfahrensschritte ein. Dies sind die Abtrennung der Blutplasmapartikeln aus der Blutplasmasuspension (Verfahrensschritt I), das Absaugen der in der Trommel 4 noch vorhandenen Flüssigkeit (Verfahrensschritt II) und der Austrag des Blutplasmasediments aus der Trommel 4 mit anschließender Umlenkung in einen unterhalb der Trommel 4 befindlichen Auffangbehälter 7 durch einen Umlenkring 6 (Verfahrensschritt III).
- Da Blutplasma sehr temperaturempfindlich ist, wird die Trommel 4 vor Verfahrensschritt I vorgekühlt. Dies wird durch Einspeisung einer Vorkühlflüssigkeit durch die Zulaufleitung 2 bei rotierender Trommel geschehen und wahlweise durch eine Mantelkühlung einzelner oder aller die Trommel umgebender Bauteile wie Gehäuse 1, Umlenkring 6 oder Auffangbehälter 7 sowie durch Einspeisung von flüssigem Stickstoff in den die Trommel umgebenden Raum 10 durch einen oder mehrere am Gehäuse 1, am Umlenkring 6 oder am Auffangbehälter 7 angebrachte Anschlüsse 16 erreicht. Die so auf die gewünschte Temperatur gebrachte Trommel wird anschließend im stehenden Zustand durch Absaugen der Vorkühlflüssigkeit durch die Zulaufleitung 2 entleert, um eine Kontamination des Produkts mit der Vorkühlflüssigkeit zu vermeiden. Da zwischen den Spalten der Tellereinbauten 14 wegen der Kapillarwirkung Vorkühlflüssigkeit verbleiben kann, wird die Trommel 4 während des Absaugens oder während einer Unterbrechung des Absaugvorgangs in Rotation versetzt, wodurch die zwischen den Tellereinbauten 14 noch eventuell befindliche Vorkühlflüssigkeit herausgeschleudert und nach dem Stillstand der Trommel 4 ebenfalls abgesaugt wird.
- Während Verfahrensschritt I) wird die Blutplasmasuspension über die Zulaufleitung 2 in den unteren Bereich der Trommel 4 eingespeist, wobei durch Rotation der Zulaufleitung 2 mit der Trommel 4 mittels des Antriebs 21 die zulaufende Suspension schonend vorbeschleunigt wird. Die geklärte Flüssigkeit wird oberhalb der Tellereinbauten 14 von einem sogenannten Greifer 8, der wie ein Pumpenlaufrad

ausgestaltet ist, aufgenommen und über eine damit verbundene Leitung 3 abgeführt. Zur Verringerung der Temperatur der ablaufenden Klarflüssigkeit relativ zur Temperatur der zulaufenden Suspension kann die Klarflüssigkeit durch die Leitung 3 drucklos ablaufen.

5

Am Ende des Verfahrensschritts I), wenn der die Tellereinbauten 14 umgebende Feststoffsammelraum 9 wenigstens zum Teil mit Feststoff gefüllt ist, schließt sich im Bedarfsfall eine sogenannte Nachschleuderphase an, bei der die Trommel 4 in Rotation gehalten wird ohne dabei weiterhin frische Suspension zuzuführen, um damit durch die Zentrifugalkräfte das in der Trommel 4 befindliche Blutplasmasediment zu verdichten und damit den Gehalt an Flüssigkeit weiter zu reduzieren.

10

Nach Verfahrensschritt I) bzw. nach der Nachschleuderphase bzw. vor Verfahrensschritt III) wird in Verfahrensschritt II) die in der Trommel 4 noch befindliche Flüssigkeit bei stehender Trommel 4 über die Zulaufleitung 2 abgesaugt. Hierdurch wird ein Austrag des Blutplasmasediments ohne Flüssigkeit möglich, wodurch sich die Feststoffkonzentration des ausgetragenen Blutplasmasediments wesentlich steigern lässt.

15

Zur Einleitung des Verfahrensschritts III) wird die Trommel 4 beschleunigt und durch Öffnen der Austragsschlitze 5 der Austrag des Blutplasmasediments 18 eingeleitet.

20

Das ausgeschleuderte Blutplasmasediment 18 wird durch einen sogenannten Umlenkring 6 in Richtung des darunter befindlichen Auffangbehälters 7 umgelenkt und entweder vom Auffangbehälter 7 selber oder, wie bei Figur 1, durch einen in den Auffangbehälter 7 eingelegten flexiblen Beutel 15 aufgefangen. Bei Verwendung eines flexiblen Beutels 15 wird dieser wahlweise durch ein, über einen oder mehrere Vakuuman schlüsse 13 am Auffangbehälter 7, zwischen dem Beutel 15 und der Innenwand des Auffangbehälters 7 erzeugtes Vakuum an der Innenwand des Auffangbehälters 7 festgehalten werden. Der flexible Beutel 15 ist dabei so stabil

25

30

ausgeführt, dass er vor Beginn des Verfahrens in den Auffangbehälter 7 eingelegt werden kann und während des gesamten Verfahrens im Auffangbehälter 7 verbleibt kann und den Scherkräften durch die Luftreibung infolge der Rotation der Trommel 4 sowie den beim Austrag des Blutplasmasediments entstehenden Kräften widersteht.

5

Nach dem Austrag des Blutplasmasediments kann je nach Füllgrad des Auffangbehälters 7 bzw. des flexiblen Beutels 15 unmittelbar ein neuer Verfahrenszyklus mit Verfahrensschritt I) beginnen oder zunächst der Auffangbehälter 7 bzw. der im Auffangbehälter 7 liegende Beutel 15 bei still stehender Trommel 4 gewechselt oder bedarfsweise gereinigt werden, bevor mit Verfahrensschritt I) ein neuer Verfahrenszyklus beginnt.

10

Im Fall eines Wechsels des Auffangbehälters oder des im Auffangbehälter 7 liegenden Beutels 15 wird bedarfsweise das ausgetragene Blutplasmasediment vor der Entnahme bei rotierender Trommel 4 und unter weiterer Einspeisung von Flüssigstickstoff 16 nachgekühlt werden, bevor es entnommen wird.

15

Während des gesamten Verfahrens oder nur während einzelner Verfahrensschritte oder Zwischenschritte wird die Trommel 4 und das Produkt wahlweise oder kombiniert durch eine Mantelkühlung einzelner oder aller die Trommel umgebender Bauteile wie Gehäuse 1, Umlenkring 6 oder Auffangbehälter 7 (Mantel 17) gekühlt. Das Kältemittel (Glykol/Wasser; 50/50) wird an dem Stutzen 19 eingeleitet und an dem Stutzen 20 abgeleitet. Durch Einspeisung von flüssigem Stickstoff durch einen oder mehrere am Gehäuse 1, am Umlenkring 6 oder am Auffangbehälter 7 angebrachten Anschlüsse 16 in den die Trommel umgebenden Raum 10, vor allem in den oberen und unteren Bereich des die Trommel umgebenden Raums 10, wird die Trommel und das Sediment zusätzlich gekühlt. Stickstoffgas wird über einen Abgasstutzen 11 wieder abgeführt.

20

25

Während einzelner ausgewählter Verfahrensschritte wird die Oberflächentemperatur der Trommel 4 durch ein berührungslos messendes Temperaturmessgerät 12,

30

- welches am Gehäuse 1 angebracht ist, gemessen. Dies hat den besonderen Vorteil, dass durch Anpassung der Zentrifugenkühlung die Oberflächentemperatur der Trommel 4 der Zulauftemperatur der Blutplasmasuspension angepasst werden kann und so eine Wärmeleitung von außen in die Trommel hinein mit der Folge der
- 5 Erwärmung des in der Trommel abgeschiedenen Blutplasmasediments vermieden werden kann.

Beispiel 1

Mit dem beschriebenen Verfahren konnten innerhalb von 70 min in 5 Zyklen 22,6 kg eines Blutplasma­proteins abgetrennt und vollautomatisch aus der Trommel 4
5 ausgetragen werden. Hiervon entfielen ca. 30 % der Zeit auf das Abtrennen der Blutplasma­partikeln in Verfahrensschritt I. Zwischen den Verfahrensschritten I und II wurde eine Nachschleuderphase von 5 min realisiert, um das in der Trommel abgetrennte Blutplasma­sediment weiter zu verdichten.

10 Die Trommeldrehzahl betrug während der Abtrennung der Blutplasma­partikeln (Verfahrensschritt I) 7000 1/min. Die Trommel 4 wurde vor Beginn des Verfahrensschritts I durch Einspeisung eines Wasser/Ethanol-Gemischs als Vorkühlflüssigkeit mit einer Temperatur im Bereich von -5°C bis -10°C vorgekühlt. Diese Vorkühlung wurde durch eine Mantelkühlung des Gehäuses 1 (-10°C), des Umlenkrings 6 (-20°C)
15 sowie des Auffangbehälters 7 (-20°C) und der Einspeisung von Flüssigstickstoff an Gehäuse 1 und Umlenkring 6 unterstützt. Diese Kühlung wurde auch für die nachfolgenden Verfahrensschritte II und III beibehalten. Während der Vorkühlphase wurde die Trommeldrehzahl zunächst auf 4000 1/min und nach Erreichen einer Trommeltemperatur von etwa -4°C auf 7000 1/min eingestellt. Hierdurch konnte eine
20 Trommeltemperatur, die durch ein berührungslos arbeitendes Temperaturmessgerät 12 aufgenommen wurde, von -4 bis -6°C erreicht werden.

Die Temperatur der während des Verfahrensschrittes I über die Zulaufleitung 2 eingespeisten Blutplasma­suspenden­si­on betrug ca. -5°C. Durch die drucklose Abfuhr
25 der geklärten Blutplasma­flüssigkeit über die Ablaufleitung 3 konnte die Erwärmung der Flüssigkeit relativ zur Zulauf­temperatur auf nur etwa 1,0°C begrenzt werden. Im Anschluss an den letzten Verfahrenszyklus wurde das ausgetragene Blutplasma­sediment durch eine 5 Minuten andauernde Nachkühlphase bei einer Trommeldrehzahl von 1000 1/min und unter Einspeisung von Flüssigstickstoff in
30 den die Trommel 4 umgebenden Raum 10 nachgekühlt. Das ausgetragene Blutplasma­sediment hatte hiernach eine Temperatur von -5°C bis -6°C.

Beispiel 2

In einem anderen Beispiel wurde eine andere Blutplasmafraktion abgetrennt. Hierbei konnten innerhalb von 81 min in 4 Zyklen 16,3 kg Blutplasmasediment abgetrennt und vollautomatisch ausgetragen werden. Hiervon entfielen ca. 22 % der Zeit auf das Abtrennen der Blutplasmapartikel in Verfahrensschritt I. Zwischen den Verfahrensschritten I und II wurde eine Nachschleuderphase von jeweils 15 min realisiert, um das in der Trommel abgetrennte Blutplasmasediment zu verdichten.

Die Trommeldrehzahl während der Abtrennung der Blutplasmapartikel betrug auch hier 7000 1/min. Vor Beginn des Verfahrensschritts I wurde die Trommel 4 durch Einspeisung eines Wasser/Ethanol-Gemischs als Vorkühlflüssigkeit über die Zulaufleitung 2 mit einer Temperatur im Bereich von -10°C bis -13°C vorgekühlt. Die Mantelkühlung der die Trommel 4 umgebenden Bauteile Gehäuse 1, Umlenkring 6 und Auffangbehälter 7 lag im Bereich von -17°C bis -23°C. Die Kühlung wurde auch hier durch Einspeisung von Flüssigstickstoff an Gehäuse 1 und Umlenkring 6 (Stützen 16) unterstützt. Diese Kühlung wurde auch für die nachfolgenden Verfahrensschritte II und III beibehalten. In der Vorkühlphase wurde auch hier stufenweise die Trommeldrehzahl von zunächst 4000 1/min auf 7000 1/min gesteigert.

Während der Vorkühlphase wurde die Trommeldrehzahl zunächst auf 4000 1/min und nach Erreichen einer Trommeltemperatur von etwa -5°C auf 7000 1/min eingestellt. Hierdurch konnte eine Trommeltemperatur von -1°C bis -7°C erreicht und gehalten werden. Die Temperatur der während Verfahrensschritt I über die Zulaufleitung 2 eingespeisten Blutplasmasuspension betrug -6°C bis -7°C. Die geklärte Flüssigkeit wurde auch hier drucklos über die Ablaufleitung 3 abgeführt. Die Erwärmung der Flüssigkeit relativ zur Zulauftemperatur betrug in diesem Fall <1°C. In diesem Versuch wurde keine Nachkühlphase zur Erreichung der gewünschten Temperatur des ausgetragenen Blutplasmasediments bei niedriger

Trommeldrehzahl benötigt. Das ausgetragene Blutplasmasediment hatte eine Temperatur von -5°C bis -6°C .

Patentansprüche

1. Verfahren zur Abtrennung von Blutplasma-
suspension in einer selbstaustragenden Zentrifuge, wenigstens aufweisend ein
5 gegebenenfalls kühlabares Gehäuse (1), eine Zuleitung für die Suspension (2),
eine Ableitung (3) für die geklärte Flüssigkeit, eine Trommel (4), die insbe-
sondere hängend angeordnet mit einem obenliegenden Antriebsteil verbunden
ist, und gegebenenfalls mit zwei oder mehr Austragsschlitzen (5) und axial
gestapelten Tellereinbauten (14) versehen ist, und einen gegebenenfalls
10 kühlabar ausgeführten Auffangbehälter (7), wobei das Verfahren wenigstens
besteht aus den Verfahrensschritten
- (I) Abtrennung der festen Blutplasma-
partikeln von der flüssigen Phase
durch Zentrifugieren und Abführen der flüssigen Phase,
15
- (II) Absaugen der nach dem Abtrennen der Blutplasma-
partikeln in der
Trommel (4) noch vorhandenen Flüssigkeit, wobei die Trommel
bevorzugt wenigstens kurzzeitig, insbesondere für mindestens 5 sec,
besonders bevorzugt mindestens 10 sec. zum Stillstand gebracht wird,
20
- (III) Austrag des Sediments aus festen Blutplasma-
partikeln aus der
Trommel (4) durch Zentrifugalkraft und Öffnen der Trommel (4) in
einen insbesondere unterhalb der Trommel (4) befindlichen Auffang-
behälter (7).
25
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Trommel (4)
vor dem Verfahrensschritt I) temperiert wird, insbesondere auf eine Tempe-
ratur von $\pm 5^{\circ}\text{C}$ im Verhältnis zur Temperatur der einlaufenden Blutplasma-
suspension gebracht wird.
30

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Vortem-
perierung der Trommel (4) vor dem Verfahrensschritt I) bei rotierender
Trommel (4) erfolgt, bevorzugt bei einer Trommeldrehzahl im Bereich von
20 % bis 70 % der Trommeldrehzahl zum Zentrifugieren im Verfahrens-
schritt I).
5
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass
die Vortemperierung der Trommel (4) vor dem Verfahrensschritt I) durch
Einspeisung einer Vorkühlflüssigkeit über die Zulaufleitung (2), bevorzugt
mit einer Temperatur im Bereich von ± 5 °C relativ zur Zulauf-
temperatur der Blutplasmasuspension erfolgt.
10
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass nach der Vor-
temperierung der Trommel (4) vor dem Verfahrensschritt I) die Vorkühl-
flüssigkeit über die Zulaufleitung (2) aus der Trommel (4) abgesaugt wird.
15
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass
während des Verfahrensschrittes I) die in der Trommel (4) separierte flüssige
Phase durch eine oberhalb der Tellereinbauten positionierte Pumpvorrichtung
(8) aufgenommen und über eine Ableitung (3) abgeführt wird.
20
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass
zwischen den Verfahrensschritten I) und II) in einer zusätzlichen Schleuder-
phase bei abgeschalteter Suspensionszufuhr das Blutplasmasediment bei einer
Trommeldrehzahl von 80 % bis 130 % der Separationsdrehzahl im Schritt I)
weiter verdichtet wird.
25
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass
im Verfahrensschritt II) die Absaugung der Restflüssigkeit mit einem oder
mehreren Zwischenschleuderschritten erfolgt.
30

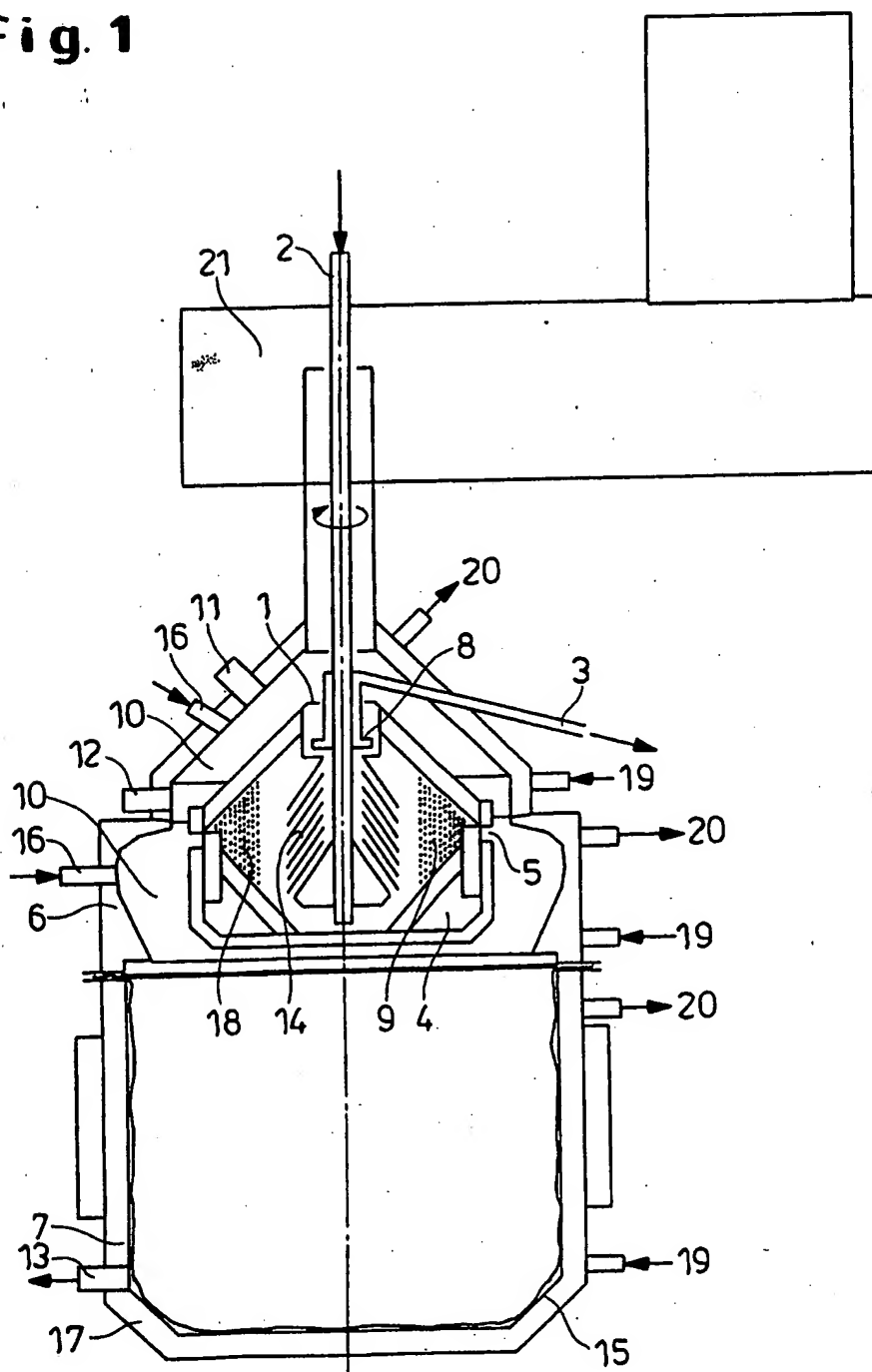
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass in
Verfahrensschritt III) das Blutplasmasediment durch Öffnen der Austrags-
schlitze (5) der Trommel, bei einer Trommeldrehzahl von 30 % bis 130 % der
Separationsdrehzahl in Schritt I), bevorzugt bei Separationsdrehzahl, aus-
getragen wird.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass
das aus der Trommel (4) ausgetragene Blutplasmasediment in einem in den
Auffangbehälter (7) eingelegten, flexiblen Beutel (15) gesammelt wird, der
insbesondere durch ein zwischen dem Beutel (15) und der Innenwand des
Auffangbehälters (7) durch einen Vakuumanschluss (13) erzeugtes Vakuum
an der Innenwand des Auffangbehälters (7) gehalten wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass
nach Verfahrensschritt III) unmittelbar die Verfahrensschritte I) bis III)
wiederholt werden, so lange bis der Auffangbehälter (7) mit Blutplasma-
sediment bis zu einem vorbestimmten Grad gefüllt ist und das Sediment zur
Weiterverarbeitung entnommen wird.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass
während einem oder mehreren der Verfahrensschritte I) bis III) sowie einem
oder mehreren der zwischengeschalteten Schritte unabhängig voneinander die
Trommel (4) sowie das ausgetragene Blutplasmasediment durch Mantel-
kühlung der diese umgebenden Teile der Zentrifuge, insbesondere des Ge-
häuses (1) und/oder des Auffangbehälters (7) mittels eines flüssigen Kühl-
mediums im Temperaturbereich von + 2 °C bis - 50 °C kühlt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass
während des gesamten Verfahrens oder während ausgewählter Teilschritte,
bevorzugt wenigstens vor der Entnahme des Sediments, die Trommel und das
Sediment durch die Einspeisung von Flüssigstickstoff in den die Trommel (4)

umgebenden Raum (10) gekühlt wird und der gasförmige Stickstoff über einen, bevorzugt im Gehäuse positionierten Abgasstutzen (11) abgeführt wird.

- 5 14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass während des Verfahrens an einer oder mehreren Stellen die Oberflächentemperatur der Trommel (4), insbesondere durch ein vorzugsweise am Gehäuse (1) angebrachtes, berührungslos messendes Temperaturmessgerät (12) kontrolliert wird.

- 1/1 -

Fig. 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08444

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01D21/26 B04B5/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 B01D B04B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 67911 A (BAYER AG) 16 November 2000 (2000-11-16) the whole document	1-14
A	US 5 743 840 A (CARR ROBERT B) 28 April 1998 (1998-04-28) abstract; figure 1	1-14
A	US 5 328 441 A (CARR ROBERT B) 12 July 1994 (1994-07-12) abstract; figures 1-6 column 2, line 29 - line 46	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 December 2002

Date of mailing of the international search report

10/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Degen, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08444

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0067911	A	16-11-2000	AU 4709200 A WO 0067911 A1	21-11-2000 16-11-2000
US 5743840	A	28-04-1998	AU 3642397 A WO 9749495 A1	14-01-1998 31-12-1997
US 5328441	A	12-07-1994	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08444

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 B01D21/26 B04B5/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 B01D B04B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 67911 A (BAYER AG) 16. November 2000 (2000-11-16) das ganze Dokument ----	1-14
A	US 5 743 840 A (CARR ROBERT B) 28. April 1998 (1998-04-28) Zusammenfassung; Abbildung 1 ----	1-14
A	US 5 328 441 A (CARR ROBERT B) 12. Juli 1994 (1994-07-12) Zusammenfassung; Abbildungen 1-6 Spalte 2, Zeile 29 - Zeile 46 -----	1-14

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

3. Dezember 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

10/12/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Degen, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08444

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0067911	A	16-11-2000	AU WO	4709200 A 0067911 A1	21-11-2000 16-11-2000
US 5743840	A	28-04-1998	AU WO	3642397 A 9749495 A1	14-01-1998 31-12-1997
US 5328441	A	12-07-1994	KEINE		